



CASE LA0046a CIP-1

CERTIFICATE OF MAILING

I hereby certify that this paper (along with any paper referred to as being attached or enclosed) is being deposited with the United States Postal Service on the date shown below with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to the: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

Kathleen Bodine

Type or print name

*Kathleen Bodine*  
Signature

May 28, 2004

Date

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF

Art Unit: 1614

BETH ANNE PIPER

Examiner: R. Cook

APPLICATION NO: 09/460,920

FILED: DECEMBER 14, 1999

FOR: METHOD FOR TREATING DIABETES

Mail Stop Box Amendment  
Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

PETITION PURSUANT TO 37 CFR §1.97(d)

Sir:

Consideration of the Supplemental Information Disclosure Statement submitted concurrently herewith is requested. Please charge Deposit Account No. 19-3880 in the name of Bristol-Myers Squibb Company in the amount of \$130 for payment of the fee for filing this petition.

An additional copy of this paper is here enclosed. The Commissioner is hereby authorized to charge any additional fees which may be required, or credit any overpayment, to Account No. 19-3880 in the name of Bristol-Myers Squibb Company.

Respectfully submitted,

*B.R. Rodney*

Burton Rodney  
Attorney for Applicant  
Reg. No. 22,076

Bristol-Myers Squibb Company  
Patent Department  
P.O. Box 4000  
Princeton, NJ 08543-4000  
(609) 252-4336  
Date: 5-28-04

06/03/2004 SSESHE1 00000041 193880 09460920

01 FC:1460 130.00 DA



23914

PATENT TRADEMARK OFFICE



93 B/ 1614  
H

CASE LA0046a CIP-1

CERTIFICATE OF MAILING

I hereby certify that this paper (along with any paper referred to as being attached or enclosed) is being deposited with the United States Postal Service on the date shown below with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to the: Assistant Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22202.

Kathleen Bodine

Type or print name

*Kathleen Bodine*  
Signature

May 28, 2004

Date

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF

Art Unit: 1614

BETH ANNE PIPER

Examiner: R. Cook

APPLICATION NO: 09/460,920

FILED: DECEMBER 14, 1999

FOR: METHOD FOR TREATING DIABETES

Mail Stop Box Amendment  
Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

SUPPLEMENTAL INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT

Sir:

In accordance with 37 C.F.R. §1.56, applicant wishes to call the Examiner's attention to the references cited on the attached form(s) PTO-1449.

The reference was cited in a search report in a corresponding Georgian application. A copy of the reference and the search report are enclosed herewith.

A petition pursuant to 37 C.F.R. §1.97(d) is enclosed herewith.

The Examiner is requested to consider the foregoing information in relation to this application and indicate that each reference was considered by returning a copy of the initialed PTO 1449 form(s).



23914

PATENT TRADEMARK OFFICE



Certificate under 37 C.F.R. §1.97(e)(1)

I, the undersigned attorney, hereby certify that each item of information contained in this Information Disclosure Statement was cited in a communication from a foreign patent office in a counterpart foreign application not more than three months prior to the filing of this Statement.

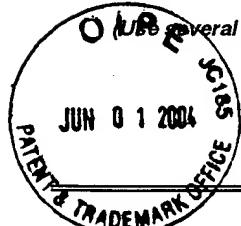
Respectfully submitted,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Burton Rodney".

Burton Rodney  
Attorney for Applicant  
Reg. No. 22,076

Bristol-Myers Squibb Company  
Patent Department  
P.O. Box 4000  
Princeton, NJ 08543-4000  
(609) 252-4336

Date: May 28, 2004



(Use several sheets if necessary)

**ATTY. DOCKET NO.**  
LA0046a CIP-1  
**APPLICATION NO.**  
09/460,920  
**APPLICANT**  
Beth Anne Piper  
**FILING DATE**  
DECEMBER 14, 1999

Group  
1614**U.S. PATENT DOCUMENTS**

EXAMINER INITIAL	DOCUMENT NUMBER	DATE	NAME	CLASS	SUBCLASS	FILING DATE
AA						
AB						
AC						
AD						
AE						
AF						
AG						
AH						
AI						
AJ						
AK						
AL						

**FOREIGN PATENT DOCUMENTS**

	DOCUMENT NUMBER	DATE	OFFICE	CLASS	SUBCLASS	TRANSLATION YES	TRANSLATION NO
AM						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AN						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AO						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AP						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AQ						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**OTHER DOCUMENTS** (Including Author, Title, Date, Pertinent pages, Etc.)

AR	Lemaire, V., "La metformine doit-ell etre associee a un sulfamide ou utilisee seule?", Concours med., 1996, 7, p. 436-437.
AS	
AT	

**EXAMINER****DATE CONSIDERED**

\*EXAMINER: Initial of reference considered, whether or not citation is in conformance with MPEP 609: Draw a line through citation if not in conformance and not considered. Include a copy of this form with the next communication to applicant.

**BEST AVAILABLE COPY**

Form 7-9

**SEARCH REPORT**

Application filing No. 3877/01-02

Demand No. 24763

Application No. AP 2000 004798

<b>I. Patent Classification</b>		
<b>Classification System</b>	<b>Classification Symbols</b>	
IPC (7)	A61K 31/64, A61P 3/10	
<b>II. Fields Searched</b>		
<b>Sources to considered information</b>		
<b>Classification System</b>	<b>Classification Symbols</b>	
IPC	A61C A61P	
<b>III. Documentations Considered to be Relevant</b>		
<b>Category</b>	<b>Citation of document, with indication, were appropriate, of the relevant passages</b>	<b>Relevant to claim No.</b>
Y	WO 9929314 (SQUIB BRISTOL MYERS CO) 17.06.1999	cl. 31-36
Y	Lemaire V., La metformine doit-elle etre associee a un sulfamide ou utilisee seule., Concours med., 1996, 7, p.436-437	cl. 31-36
Y	US 5922769 (BARELLI GIULIO et al.) 13.07.1999	cl. 31-36
<b>Special categories of cited documents:</b>		
"A"-document defining the general state of the art		
"E"-earlier document but published on or after the international filing date		
"L"-document which may throw doubts on priority claim(s)		
"O"-document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
-document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art		
"T"-later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand principle or theory underlying the invention		
"P"-document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"X"-document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel		
&-document, patent, analog		
<b>IV. Certification</b>		
Searching Authority "SAKPATENT"		Date of Mailing of this Search Report 15.03.2004
Date of the Completion of the Search 15.03.2004		Signature of Authorized Officer D. Iobashvili

[ ] see attachment

Head of Department

D. Gogoladze

**BEST AVAILABLE COPY**

31(37). Use of a therapeutically effective low dose of a combination of metformin and glyburide for first line treatment of type 2 diabetes, in a drug naïve human patient, wherein the glyburide has a particle size distribution so that at most 10% of the particles of the glyburide are less than 2  $\mu\text{m}$  and at most 10% of the particles of the glyburide are greater than 60  $\mu\text{m}$ , wherein the glyburide bioavailability is comparable to the administration of metformin and glyburide.

32(39). Use as defined in Claim 37 where at most 10% of the particles of the glyburide are less than 3  $\mu\text{m}$  and at most 10% of the particles of the glyburide are greater than 40  $\mu\text{m}$ .

33(40). Use method as defined in Claim 37 where at most 25% of the particles of the glyburide are less than 11  $\mu\text{m}$  and at most 25% of the particles are greater than 46  $\mu\text{m}$ .

34(41). Use method as defined in Claim 37 wherein 50% of the glyburide particles are less than 23  $\mu\text{m}$ .

35(42). Use method as defined in Claim 37 wherein the glyburide has a particle size distribution of about 25% undersize value not more than 6  $\mu\text{m}$ , about 50% undersize value 7 to 10  $\mu\text{m}$  and about 75% undersize value not more than 23  $\mu\text{m}$ .

36(43). Use method as defined in Claim 37 wherein the starting daily dosage is 250 mg metformin/1.25 mg glyburide or 500 mg metformin/2.5 mg glyburide.

## ACTUALITÉ

commentée

BEST AVAILABLE COPY

# La metformine doit-elle être associée à un sulfamide ou utilisée seule ?

**■** La metformine a une efficacité supérieure à celle du placebo sur la glycémie de patients ayant un diabète non insulino-dépendant mal équilibré par le régime. Son association au glyburide<sup>1</sup> est supérieure au glyburide seul, alors que les deux médicaments pris isolément ont une efficacité identique. De plus, la metformine diminue la cholestérolémie totale et LDL.

Ce sont les résultats de deux études contrôlées chez des patients ayant un diabète non insulino-dépendant, non contrôlé par un régime, avec une glycémie supérieure à 1,40 g/l, et pour la seconde étude recevant un traitement par 20 mg/j de glyburide. Le diabète n'était pas symptomatique, la tension artérielle était normale spontanément ou avec un traitement hypotenseur. Les patients n'avaient pas eu de traitement par l'insuline dans les six mois précédents, l'alcoolisme était un critère d'exclusion, ainsi que les traitements par des médicaments pouvant interférer avec le métabolisme glucidique. Les patients, âgés de 40 à 70 ans, avaient tous un surpoids (120 à 170 % du poids idéal) et une fonction rénale normale.

289 patients ont été inclus dans la première étude : 146 étaient traités par un comprimé de 850 mg/j de metformine, 143 par le placebo. Les deux groupes étaient comparables pour l'âge (53 ans en moyenne), le sexe, le poids (index de masse corporelle entre 29 et 30), la durée du diabète (six ans), les antécédents familiaux (présents dans 70 à 80 % des cas). La glycémie à jeun après huit semaines de régime était à 2,40 g/l. La metformine était éventuellement augmentée à 2 comprimés puis 3 comprimés par jour si la glycémie restait supérieure à 1,40 g/l après deux à quatre semaines de traitement et s'il n'y avait pas d'effets indésirables. 78 % des patients prenaient 3 com-



La metformine entraîne une épargne insulinique et favorise la réduction pondérale, mais ne dispense pas de l'activité physique.

primés par jour après cinq semaines de traitement. Le traitement était suivi vingt-neuf semaines.

La glycémie a baissé de 52 mg/l avec la metformine, alors qu'elle a augmenté de 6 mg avec le placebo. L'hémoglobine glycosylée a diminué de 1,4 % dans le premier groupe et augmenté de 0,4 % dans le second. À la fin de l'étude, 22 % des patients traités par la metformine avaient une glycémie inférieure à 1,40 g/l, et 6 % avec le placebo. La diminution de la glycémie

et de l'hémoglobine glycosylée ne dépendait pas de l'âge, de l'origine ethnique, de la durée du diabète ni de l'index de masse corporelle. L'hyperglycémie orale n'était pas modifiée avec le placebo, alors qu'elle a diminué de 3,47 g/l à 2,75 g/l avec la metformine. La cholestérolémie totale, la cholestérolémie LDL et les triglycérides, demeurés inchangés avec le placebo, ont diminué avec la metformine. Le taux plasmatique des lactates est resté discrètement élevé. 28 % des patients traités par le placebo ont été exclus de l'étude, surtout du fait de l'absence d'efficacité. Diarrhées et nausées étaient plus fréquentes avec la metformine, mais rarement sévères.

Dans la seconde étude, les patients, qui étaient traités initialement par des sulfamides hypoglycémiant, ont reçu pendant cinq semaines 20 mg/j de glyburide. Ils étaient ensuite divisés en trois groupes : 213 étaient traités par glyburide et metformine, 209 par glyburide et 210 par la metformine. La metformine était

1. Sulfamide hypoglycémiant non commercialisé en France

DeFronzo RA, Goodman AM and the Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 541-549.  
Crawford OB. Metformin. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 688-689.

**ACTUALITÉ****Commentée BEST AVAILABLE COPY**

commencée à la dose de 1 comprimé à 500 mg/j, puis augmentée de 1 comprimé toutes les semaines jusqu'à 5 comprimés (2,5 g/j) si la glycémie restait supérieure à 1,40 g/l. Le glyburide était donné à la dose de 20 mg/j.

90 % des patients traités par metformine seule en recevaient 2,5 g/j, et 70 % des patients traités par les deux médicaments. Avec la metformine seule, les patients ont maigrir de 3,8 kg, alors que le poids des patients traités par les deux médicaments a augmenté de 0,4 kg. La PA ne s'est pas modifiée.

La glycémie et l'hémoglobine glycosylée ont diminué dans le groupe traité par l'association glyburide-metformine respectivement de 63 mg/l et de 1,7 %, alors qu'avec le glyburide seul elles ont augmenté de 14 mg/l et de 0,2 %, ces chiffres étant de - 1 mg et de - 0,4 % avec la metformine seule. Là encore il n'y avait pas de facteurs (âge, durée du diabète...) pou-

vant influencer la diminution de la glycémie, diminution qui était corrélée avec la glycémie de départ. Après vingt-neuf semaines de traitement, 22 % des patients traités par les deux médicaments avaient une glycémie à jeun inférieure à 1,40 g/l, contre 3 % avec la metformine seule et 2 % avec le glyburide. L'hypoglycémie orale a diminué avec les deux médicaments associés. Dans les deux groupes traités par la metformine, la cholestérolémie totale, la cholestérolémie LDL et les triglycérides ont diminué, alors qu'ils n'ont pas changé avec le glyburide.

Des symptômes compatibles avec une hypoglycémie sont survenus chez 18 % des patients traités par metformine et glyburide, 3 % avec la metformine et 2 % avec le glyburide. Ces symptômes ont toujours été modérés et n'ont jamais été rapportés à une hypoglycémie biologique.

V. LEMAIRE

**Réponse du Pr A. Grimaldi**

Service de diabétologie et métabolisme, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

La question posée a de quoi surprendre, car, s'il est naturel que nos collègues Américains, découvrant la metformine, s'interrogent sur sa place dans le traitement du diabète non insulino-dépendant, les diabetologues européens y ont répondu depuis trente ans !

Les travaux américains ont donc confirmé que le Glucophage 850 à la dose maximale de 3 comprimés par jour entraîne une diminution des glycémies à jeun et post-prandiale d'environ 0,5 g/l, correspondant à une baisse de l'hémoglobine A1c d'environ 1,6 % (dosage HPLC). Ces travaux ont également confirmé que l'action de la metformine ne dépend ni de l'importance de la surcharge pondérale ni de l'ancienneté du diabète et ne s'épuise pas avec le temps. La prise de metformine s'accompagne d'une discrète perte pondérale (3 kg en moyenne) et d'une amélioration du bilan lipidique avec une diminution du taux de triglycérides. Enfin, l'as-

sociation de la metformine aux sulfonylurides hypoglycémiant est synergique.

Quelle est donc l'indication de la metformine dans le DNID ? Il s'agit pour nous du médicament de première intention dans le traitement du diabète non insulino-dépendant, et ce, quel que soit le poids du malade. Il importe toutefois de respecter scrupuleusement les contre-indications en raison du risque exceptionnel mais gravissime d'accident lactique : insuffisance rénale, insuffisance cardio-respiratoire décompensée, insuffisance hépatique, complications évolutives d'une athérosclérose artérielle. De même, la metformine doit être arrêtée deux jours avant une anesthésie générale et deux jours avant un examen radiologique comportant une injection de produit iodé. Quant à la tolérance, elle est peut-être limitée par les effets digestifs tels que des douleurs abdominales, des nausées et de la diarrhée mo-

trice observés chez 10 à 20 % des patients, ce qui justifie une posologie progressive, une prise du médicament à la fin des repas et, parfois, une prescription pendant quelques semaines de colestyramine (Questran, 1 demi-sachet) avant le repas.

La vraie question est en réalité la suivante : Comment expliquer la deuxième jeunesse de ce médicament ? Le renouveau de la metformine a, nous semble-t-il, au moins deux raisons :

- Une raison physio-pathologique. On sait aujourd'hui que le diabète non insulino-dépendant est précédé d'une longue phase de pré-diabète, caractérisée par une surcharge pondérale de répartition androïde, responsable d'une insulino-résistance à prédominance musculaire. Cette insulino-résistance entraînerait un hyperinsulinisme et provoquerait chez des personnes génétiquement prédisposées un « épuisement insulino-